



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 102 07 504 A 1**

(51) Int. Cl. 7:
C 04 B 38/00
C 04 B 35/624
C 08 F 4/02

(21) Aktenzeichen: 102 07 504.2
(22) Anmeldetag: 22. 2. 2002
(23) Offenlegungstag: 18. 9. 2003

(71) Anmelder:
htc AG the high throughput experimentation
company, 69123 Heidelberg, DE

(74) Vertreter:
Jones, Day und Kollegen, 80538 München

(72) Erfinder:
Linden, Mika, Abo, FI; Schunk, Stephan Andreas,
69115 Heidelberg, DE; Smatt, Jan Henrik, Abo, FI;
Demuth, Dirk Günther, 69226 Nußloch, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- (54) Zersetzbare monolithische keramische Materialien mit mindestens bimodaler Porenstruktur
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft zersetzbare monolithische keramische Materialien mit mindestens bimodaler Porenstruktur, insbesondere mit Mikro- und Mesoporen oder Meso- und Makroporen oder Mikro-, Meso- und Makroporen, sowie Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Materialien. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Materialien und der Materialien, die nach einem der erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, und dabei insbesondere die Verwendung in der Medizin-Technik und zur zeitverzögerten Anlieferung von Wirkstoffen in der pharmazeutischen Industrie.

Beschreibung

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft zersetzbare monolithische keramische Materialien mit mindestens bimodaler Porenstruktur, insbesondere mit Mikro- und Mesoporen oder Meso und Makroporen oder Mikro-, Meso- und Makroporen, sowie Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Materialien. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Materialien und der Materialien, die nach einem der erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, und die Verwendung in der Medizin-Technik und zur zeitverzögerten Anlieferung von Wirkstoffen in der pharmazeutischen Industrie.
- [0002] Generell können poröse keramische Materialien nach einer Vielzahl von Verfahren hergestellt werden, wobei für die folgende Darstellung des Standes der Technik zwischen drei Gruppen von Materialien unterschieden werden soll, die nach entsprechend unterschiedlichen Verfahren hergestellt werden: (i) Materialien mit Mikro- und Mesoporen, (ii) Materialien mit Makro- und Mesoporen, sowie (iii) Materialien mit Mikro-, Meso- und Makroporen. Dabei ist schon vorab zu bemerken, dass die porösen Materialien in den Verfahren nach (i) lediglich als Pulver und nicht als stabiler Monolith vorliegen und die porösen Materialien nach den Verfahren (ii) und (iii) nicht zersetzbare sind.
- [0003] Poröse keramische Materialien mit Mikro- und Mesoporen, insbesondere solche, die unter Verwendung amphiphiler Substanzen in Sol-Gel-Verfahren hergestellt werden, sind beispielhaft in folgendem Übersichtsartikel beschrieben: D. M. Dabbs und I. A. Aksay, Ann. Rev. Phys. Chem. 51 (2000) 601–622. Diese Materialien weisen zwar wohldefinierte Mikro- und Mesoporen auf, sind allerdings nur als Pulver erhältlich. In der Druckschrift wird explizit darauf hingewiesen, dass "eine notwendige Voraussetzung für die eventuelle kommerzielle Anwendung [solcher Mesostrukturen] in der Bildung kontrollierter Formkörper und Strukturen in Form von kontinuierlichen dünnen Filmen, Fasern und Monolithen" liegt, wobei die Größe dieser Formen "jenseits der mikroskopischen Teilchengröße, die bisher synthetisiert worden ist" liegen sollte.
- [0004] Ein optisch isotroper und transparenter Monolith kann, zumindest temporär, durch Verwenden einer Flüssigkristallphase als Templat in einem Sol-Gel-Verfahren erhalten werden (siehe z. B. K. M. McGrath et al., Langmuir 16 (2000) 398–406), wobei allerdings die monolithische Silikatstruktur beim Trocknen in ein Pulver zerfällt. Analog führt auch die Verwendung von oberflächenaktiven Agenzien ("surfactants") nach dem Stand der Technik, wie beispielsweise von ionischen oberflächenaktiven Agenzien, zu Strukturen, die beim Trocknen und/oder Kalzinieren zerfallen (siehe z. B. C. H. Ko et al., Microporous and Mesoporous Materials 21 (1998) 235–243). Mangelhafte Formstabilität, d. h. eine Pulver-Morphologie, ist noch stärker ausgeprägt für die bekannten MCM-41 Materialien, die 1992 erstmals in Forschungslaboreien der Firma Mobil entwickelt wurden.
- [0005] Generell lassen sich mikro- und mesoporöse Strukturen besonders vorteilhaft erzeugen und variieren, wenn im Sol-Gel-Verfahren anstelle der konventionellen ionischen oberflächenaktiven Agenzien nichtionische Block-Copolymere eingesetzt werden. Hierbei sind insbesondere die Arbeiten von G. D. Stucky und seiner Gruppe zu nennen (siehe z. B. D. Zhao et al., Science 279 (1998) 548–552). In diesen Verfahren wirken amphiphile Triblock-Copolymere als Template für die Porenbildung und bestimmen letztlich die Porosität des Silizium-Gerüsts. Das Gerüst wird dabei in einem Sol-Gel-Verfahren durch Hydrolysieren eines Silikat-Vorläufer-Materials ("precursor") aufgebaut. Die dabei gebildeten mesoporösen Strukturen zeigen wohldefinierte Bragg-Reflexe im Röntgen-Pulverdiffraktogramm, insbesondere auch im Kleinwinkelbereich. Dies lässt auf einen hohen Grad an Ordnung auf mesoskopischen Längenskalen schließen, der allerdings erst beim Kalzinieren erreicht wird (siehe z. B. P. Yang et al., Nature 396 (1998) 152–155). Der wesentliche Vorteil dieser Verfahren liegt darin, dass Block-Copolymere – im Gegensatz zu konventionellen grenzflächenaktiven Substanzen – ein praktisch kontinuierliches Variieren der Poren-Parameter erlauben, und zwar *in situ* während der Synthese. Dies kann beispielsweise durch Einstellen der Mengenverhältnisse, der Zusammensetzung, des Molekulargewichtes oder der molekularen Architektur der Block-Copolymere in der Mischung geschehen. Nachteilig macht sich allerdings bemerkbar, dass nach dem Stand der Technik in allen Verfahren, die diese Block-Copolymere beinhalten, keine Makroporen erhalten werden können sowie insbesondere dass auch dieses poröse Material pulverförmig ist und nicht als monolithisches Material vorliegt.
- [0006] Eine andere Klasse von Sol-Gel-Verfahren beruht auf der Verwendung von wasserlöslichen Polymeren als Templatbildnern. Im Gegensatz zu den vorgenannten Verfahren ergeben sich auf diese Weise Materialien mit Meso- und Makroporen, allerdings keine Mikroporen. Ein wesentlicher Vorteil dieser Materialien liegt darin, dass nun auch monolithische Formkörper und nicht nur Pulver erhältlich sind. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Veröffentlichungen von Nakanishi und Kollegen zu nennen. So wird beispielsweise in der WO 95/03256 die Herstellung von porösen monolithischen Materialien mit Makro- mit Mesoporen beschrieben. Diese Materialien sind erhältlich durch die Hydrolyse von Silikat-Vorläufermaterialien mit anschließender Sol-Gel-Kondensation in der Anwesenheit wasserlöslicher Polymere, wie beispielsweise von Poly(Ethylenoxiden), (PEO).
- [0007] Die wesentlichen Verfahrensmerkmale der Synthesen poröser monolithischer Keramiken nach Nakanishi sind dabei (i) der Lösungsmittelaustrausch zwischen saurem und basischem Lösungsmittel, der wesentlich dazu beiträgt, dass Porengröße und Porengrößenverteilung der Mesoporen gezielt kontrolliert werden können, sowie (ii) das Kalzinieren des nach dem Trocknen erhaltenen Grünkörpers bei hohen Temperaturen, d. h. bei mindestens 600°C. Dieser Kalzinierschritt ist wesentlich zur Lösung der in WO 95/03256 gestellten erfindungsgemäßen Aufgabe, nämlich dem Bereitstellen von umweltbeständigen, ausgehärteten glasartigen Kolonnen, die insbesondere für Anwendungen in der Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC) maßgeschneidert sind. Nach diesem Verfahren hergestellte Silikat-Kolonnen werden als Chromolith™ von Merck (Darmstadt, Deutschland) bzw. von EM Science (Gibbstown, New Jersey, USA) hergestellt bzw. vertrieben.
- [0008] Nachteilig an dem vorstehend genannten Verfahren nach Nakanishi ist insbesondere die Tatsache, dass der erhaltenen glasartige Monolith zwar formstabil ist, aber auch inert gegen physiologische Umweltbedingungen ist (siehe die unten gegebenen Definition hierzu), insbesondere nicht löslich in Wasser oder wässrigen Lösungen. Dies ist insbesondere von Nachteil für die verzögerte und zeitgesteuerte Wirkstofflieferung in der Pharmazie sowie das Design biologisch abbaubarer oder resorbierbarer Biokeramiken in der Medizin-Technik. Die Verfahrensführung nach dem Stand der Tech-

nik führt somit ausschließlich zu nicht im menschlichen Körper abbaubaren oder Wirkstoff-freisetzen den porösen keramischen Strukturen. Weiterhin muss das Fehlen von Mikroporen in den Monolithen nach Nakanishi als Manko angesehen werden, da somit trimodale poröse Monolithen auf diesem Syntheseweg nicht erhältlich sind.

[0009] Der Stand der Technik beschreibt keine keramischen Materialien, die zugleich mikro-, meso- und makroporös sind, sowie insbesondere keine Materialien, die zudem noch monolithisch und unter physiologischen Bedingungen zerstetbar sind. Weiterhin ist im Stand der Technik kein Verfahren enthalten, welches zur Herstellung solcher Materialien geeignet wäre. So wird in EP 0 978 313 A1 zwar ein trimodal poröses Material beschreiben (Mikro-, Meso- und Makroporen), dieses ist allerdings nur als Verbundmaterial aus aktivem Kohlenstoff in einem Silikatgerüst erhältlich, d. h. die trimodale Porenstruktur wird in der Nachbereitung erhalten und nicht intrinsisch und in situ während des Herstellungsverfahrens.

[0010] Weiterhin handelt es sich bei diesem Material nicht um ein keramisches Material (siehe unten angegebene Definition) im Sinne der vorliegenden Erfindung, da aktiver Kohlenstoff als wesentlicher Bestandteil kein keramisches Material definiert.

[0011] Der Stand der Technik bezüglich der gesteuerten und/oder zeitverzögerten Anlieferung von Wirkstoffen ist im wesentlichen durch konventionelle Techniken geprägt, d. h. das Pressen von Tabletten mit langsam lösbar Komponenten oder das Einkapseln des Wirkstoffes in eine sich im Magen zersetzende Hülle (siehe hierzu beispielsweise JP 63243036, in welcher die Retention von Wirkstoffen durch Zumischen von Silikaten und Zellulose beschrieben wird, sowie US 5 869 102, welche sich in ähnlicher Weise mit dem Zusammenpressen von Wirkstoff, kolloidalen Silikaten und mikrokristalliner Zellulose befasst). Offensichtlich handelt es sich hierbei um Verfahren, in denen der Wirkstoff nach dem Zersetzen der Hülle und/oder anderen Inhaltsstoffe in makroskopischen Mengen, d. h. in Schüben, freigesetzt wird, die Freisetzungs-Rate im wesentlichen unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff ist, und die lokale Applikation sowie die Freisetzungs-Rate nicht besonders breit variiert oder besonders genau kontrolliert werden kann.

[0012] Dementsprechend ist es wünschenswert und Ziel bedeutsamer Anstrengungen in Forschung und Entwicklung, Wirkstoffe in mikro- oder mesoskopischen "Käfigen" gezielt und Wirkstoff-spezifisch zu fixieren und dann zu einem vorbestimmten Zeitpunkt an einem spezifischen Ort (Magen-Darm-Trakt, Bindegewebe bei Wundheilung etc.) durch Auflösen der Käfig-Struktur freizusetzen. Ein solcher Ansatz ist beispielsweise beschrieben in F. Caruso et al., Chem. Mater. 11 (1999) 3309–3314. Diese Druckschrift befasst sich mit Mikro-Hohlräumen, die durch das Beschichten kolloidaler kugelförmiger Template mit Nano-Teilchen und Polymeren erhalten werden. Solche hohlen Mikrostrukturen können, in dieser Druckschrift zunächst nur theoretisch, zum Einschließen und dann zum gezielten Freisetzen von Wirkstoffen, kosmetischen Substanzen oder Farbstoffen eingesetzt werden. Dabei handelt es sich bei diesen Materialien allerdings um Cluster in Lösung und nicht um einen Monolithen.

[0013] Die generelle Thematik des gezielten Anliefers von Protein- und Peptid-Wirkstoffen ("PP-drugs"), insbesondere über den peroralen Weg, d. h. durch orale Aufnahme und anschließenden Eintritt in die Blutbahn über den Magen-Darm-Trakt, ist beispielsweise in A. Sood und R. Panchagnula, Chem. Rev. 101 (2001) 3275–3303 beschrieben. Für die vorliegende Erfindung ist insbesondere der in dieser Druckschrift als prinzipielle Möglichkeit beschriebene Ansatz von Interesse, die Resorption von PP-Wirkstoffen vom Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn mit Hilfe von Nano-Teilchen durchzuführen. Tatsächlich ist gefunden worden, dass Teilchen von einer Größe bis zu 5 µm ohne Änderung ihrer Eigenschaften und intakt über die Darmwand in den Blutkreislauf eingeschleust werden können.

[0014] Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass es zwar monolithische keramische Materialien mit Mikro- und Mesoporen gibt sowie entsprechende Materialien mit Meso- und Makroporen, aber dass keine monolithischen keramischen Materialien existieren, die zwar formstabil sind, sich aber dennoch unter physiologischen Bedingungen, d. h. insbesondere im Kontakt mit Wasser zersetzen. Solche Materialien sind von besonderem Interesse für die gezielte und zeitverzögerte Anlieferung von Wirkstoffen sowie in der Medizintechnik.

[0015] Es sind weiterhin keine monolithischen keramischen Materialien nach dem Stand der Technik bekannt, die über Poren auf allen drei Ebenen verfügen, d. h. im Prinzip der atomaren Ebene, der Nano-Ebene sowie der Mikro-Ebene. Solche hierarchischen Materialien sind von besonderem Interesse für die Katalysator-Forschung und die Nano-Technologie.

[0016] Demgemäß besteht eine erfindungsgemäße Aufgabe in der Bereitstellung eines neuartigen keramischen monolithischen Materials, welches über Mikro- und Mesoporen oder über Meso- und Makroporen oder über Mikro-, Meso- und Makroporen verfügt, und welches unter physiologischen Bedingungen zerstetbar sein soll, d. h. insbesondere für Anwendung in der pharmazeutischen Industrie, der Medizin-Technik, der Kosmetik- sowie der Lebensmittelindustrie geeignet ist. Die eingesetzten Materialien müssen deshalb insbesondere biokompatibel, nicht toxisch, sowie biologisch abbaubar sein. Ein weiteres wesentliches Merkmal für die Massen-Produktion solcher Materialien ist, dass die Grundmaterialien möglichst billig und in großen Mengen verfügbar sein sollen, d. h. dass beispielsweise die Verwendung von teuren Block-Copolymeren vermieden werden soll.

[0017] Die spezifische Form und/oder Größe und/oder Porenstruktur des erfindungsgemäßen Monolithen soll dabei im Herstellungsverfahren selbst definiert werden und nicht erst in einem nachgeschalteten Bearbeitungsschritt, wie es beispielsweise beim Kompaktieren eines porösen Pulvers der Fall wäre. Der zerstetbare aber formstabile Monolith soll auch dadurch gekennzeichnet sein, dass er anisotrop ist, d. h. dass er keine Korngrenzen zwischen Kristalliten aufweist, die zum Zerbröseln des Materials führen können. Eine solche amorphe Struktur manifestiert sich beispielsweise durch das Fehlen von Bragg-Reflexen im Röntgen-Diffraktogramm.

[0018] Insbesondere besteht die erfindungsgemäße Aufgabe auch darin, monolithische keramische Materialien mit Mesoporen, d. h. Poren mit einem Durchmesser zwischen 2 nm und 50 nm, zur Verfügung zu stellen, bei denen der Poren Durchmesser gezielt eingestellt und in einem breiten Bereich variiert werden kann. Poren dieser Durchmesser sind naturnäher von besonderer Bedeutung für Anwendungen der Nano-Technologie.

[0019] Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, dass ein formstabiles und zusammenhängendes monolithisches keramisches Material bereitgestellt wird, welches im wesentlichen als eine gehärtete aber nicht vollständig abgebundene, d. h. als eine zumindest teilweise wasserlösliche, Agglomeration von Nano-Teilchen angesehen werden

DE 102 07 504 A 1

kann. Dabei bauen die Nano-Teilchen ein zusammenhängendes Gerüst auf, bevorzugt ein silikatisches Gerüst. Auf einer komplementären Ebene definieren die zusammenhängenden Nano-Teilchen ein durchgehendes, d. h. kanalartiges, Netz von Mikro-, Meso-(= Nano) oder Makroporen, d. h. materialfreie Hohlräume.

[0020] Ein solches Material kann durch verschiedene Sol-Gel-Verfahren erhalten werden, die sich im wesentlichen durch auszeichnen, dass mindestens ein Gerüst-Vorläufer-Material ("precursor"), mindestens eine zur Hydrolyse des Vorläufer-Materials geeignete Substanz sowie mindestens ein wasserlösliches Polymer zusammengegeben werden. Die zusätzliche Zugabe eines Amphiphilen ist optional, begründet aber eine besonders wichtige Ausführungsform. Die so erhaltene Mischung wird dann mindestens einem Sol-Gel-Übergang, einem Schritt des Lösungsmittel-Austausches sowie einem Trocknungs-Schritt unterworfen. Jen nach Ausführungsform ist ein an den Trocknungs-Schritt anschließender

10 Kalzinierungs-Schritt erforderlich, wobei die Temperatur des Kalzinierungs-Schrittes so gewählt sein muss, dass das Material zwar abbindet, aber nicht zu einem inerten, glasartigen Körper aushärtet, d. h. dass das Material in jedem Fall noch unter physiologischen Bedingungen zumindest teilweise zersetzbar bleibt.

[0021] Im Folgenden sind die für das Verständnis und die Interpretation der vorliegenden Erfindung wesentlichen Definitionen gegeben.

15 [0022] Von besonderer Bedeutung für die Charakterisierung des erfindungsgemäßen Materials ist dessen Morphologie, d. h. die Eigenschaft, dass das Material nicht als Pulver vorliegen soll, sondern in Form eines zusammenhängenden Formkörpers, der im Sinne der vorliegenden Erfindung als Monolith bezeichnet wird. Erfindungsgemäß sollen Monolithe sich als zusammenhängender Formkörper in alle drei Raumrichtungen über mindestens jeweils einen Millimeter erstrecken. Im Prinzip kann der Monolith jede beliebige Form annehmen, d. h. beispielsweise Platten, Stäbchen, Kugeln (Beads, Pellets), sowie überhaupt jede denkbare geometrische Form. Insbesondere können Monolithe auch komplexe Formen aufweisen, wie beispielsweise Einkerbungen an den Außenseiten, mit dem Ziel, Transport- und/oder Strömungseigenschaften um den Monolithen zu verbessern. In einer praktischen Ausführungsform werden Stäbchen von 5 mm Durchmesser und einer Länge von 5 bis 10 mm eingesetzt.

20 [0023] Unter einem keramischen Material im Sinne der vorliegenden Erfindung wird jedes Material verstanden, welches nach dem Trocknungs-Schritt einen höheren Anteil (in Gewichtsprozent) an anorganischen Bestandteilen hat als an organischen Bestandteilen. Unter organischen Bestandteilen werden erfindungsgemäß alle Bestandteile verstanden, die ausschließlich Verbindungen mit Kohlenstoff und optional Stickstoff, Wasserstoff oder Sauerstoff enthalten. Alle anderen Verbindungen werden als anorganische Bestandteile angesehen, insbesondere auch solche Bestandteile, die in Lehrbüchern der Chemie als "metallorganische" oder "silizium-organische" Verbindungen bezeichnet werden.

25 [0024] Poröse Materialien ganz allgemein sind u. a. durch ihre Porengröße, Porengrößenverteilung, Art der nebeneinander vorliegenden Poren, Wandstärke des die Poren umgebenden Gerüsts, sowie durch ihr Porenvolumen (Porosität) gekennzeichnet. Bezüglich der Porengröße wird unterschieden zwischen mikroporösen Materialien, mesoporösen Materialien sowie makroporösen Materialien. Die Begriffe "mikroporös", "mesoporös" und "makporös" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung so verwendet, wie sie in Pure Appl. Chem., 45 (1976) S. 79 definiert sind, nämlich als Poren, deren Durchmesser oberhalb von 50 nm (makporös) oder zwischen 2 nm und 50 nm (mesoporös) oder unterhalb von 2 nm (mikroporös) liegt.

30 [0025] Die Porengrößenverteilung kann eng oder breit sein, unimodal (ein beherrschender Durchmesser), bimodal (zwei Porentypen verschiedener Größe liegen nebeneinander vor, wobei die mittleren Porengrößen weiter als die Summe der beiden Halbwertsbreiten auseinander liegen) oder trimodal (drei Porentypen verschiedener Größe liegen nebeneinander vor, wobei die mittleren Porengrößen jeweils benachbarter Porentypen weiter als die Summe der entsprechenden zwei Halbwertsbreiten auseinander liegen). Die Porengrößenverteilung (pore size distribution; PSD) kann beispielsweise durch Adsorptions-Messungen erhalten werden. Im Falle der vorliegenden Erfindung kann die Porengrößenverteilung durch eine Gaußsche Glockenkurve gut angenähert werden. Das Maximum der Glockenkurve ergibt die mittlere Porengröße. Die Halbwertsbreite, d. h. die Breite der Funktion bei halber Höhe zwischen Grundlinie und Maximum, ist ein Maß für die Breite der Verteilung. Für die meisten Anwendungen wird eine möglichst enge Porengrößenverteilung angestrebt.

35 [0026] Aufgrund von Ungenauigkeiten der Meßmethoden zur Bestimmung von Porengrößen wird die Zuordnung von Porentypen innerhalb eines Fehlerbalkens von zwei Halbwertsbreiten vorgenommen. So ergeben beispielsweise Messungen für eines der erfindungsgemäßen Materialien einen mittleren Poredurchmesser, der bei etwa 1 µm (1000 nm) bei einer Halbwertsbreite von einem halben Mikrometer liegt. Hierbei handelt es sich also eindeutig um Makroporen. Gleichzeitig findet sich im selben Material ein weiterer Porentyp mit einem mittleren Poredurchmesser von 20 nm und einer Halbwertsbreite von 10 nm, d. h. in diesem Fall liegen eindeutig Mesoporen vor. Schließlich findet sich noch ein dritter Porentyp, dessen Poredurchmesser zu 3 nm mit einer Halbwertsbreite von einem Nanometer bestimmt wird und bei dem im Einklang mit dem oben gegebenen Fehler die Zuordnung zu Mikroporen möglich ist. In jedem Fall handelt es sich bei diesem Material um ein Material mit trimodaler Porenstruktur, da alle drei mittleren Poredurchmesser deutlich weiter als jeweils die Summe der betreffenden Halbwertsbreiten auseinander liegen.

40 [0027] Poröse Materialien mit multimodaler, d. h. mindestens mit bimodaler Porengrößenverteilung werden auch als hierarchisch bezeichnet. Unterschiedliche Porengrößen sind typischerweise mit unterschiedlichen Transportverhalten verbunden. So sind z. B. Makroporen insbesondere für "makroskopische" Transportvorgänge wie viskosen oder diffusiven Massentransport prädestiniert, wohingegen im Fall von Mesoporen Grenzflächendiffusion sowie Kapillareffekte dominieren, und in Mikroporen lediglich aktiver Transport stattfindet. Hierarchische Porenstrukturen bedingen also hierarchische Transportvorgänge. So können also beispielsweise Moleküle in Mikroporen für längere Zeit an einem Ort lokalisiert sein, dann aber bei Aktivierung oder Auflösen der Mikroporen schnell durch kapillaren oder diffusiven Transport in Meso- oder Makroporen von diesem Ort wegtransportiert werden. Ein solcher Mechanismus ist beispielsweise für die örtlich und zeitlich lokalisierte Wirkstoffanlieferung in pharmazeutischen Anwendungen von Interesse. Entsprechend ist eine hierarchische Porenstruktur auch für katalytische Systeme interessant, in denen der schnelle An- und Abtransport von Edukten und Produkten zu den katalytisch aktiven Zentren, die in Mikroporen mit hoher Oberfläche verteilt sind, durch meso- und makroporöse Transportkanäle erfolgt.

DE 102 07 504 A 1

[0028] Der Begriff "zersetzbar" im Sinne der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Auflösen und/oder Zersetzen der Gerüstsubstanz des porösen monolithischen keramischen Materials unter physiologischen Bedingungen. Physiologische Bedingungen sind dabei alle Bedingungen, wie sie in einem lebenden Organismus, insbesondere im menschlichen Organismus vorkommen können, insbesondere in wässriger Lösung, in salziger wässriger Lösung, in saurer wässriger Lösung, in alkalischer wässriger Lösung, und dabei weiterhin insbesondere im Mund-Speichel, in Körperausscheidungen und -ausdunstungen, und dabei insbesondere in Schweiß, sowie in allen Körpersekreten, insbesondere in Schleim, sowie weiterhin in der Magen-Flüssigkeit, im Darmtrakt, in Blut oder Blutplasma, in Binde- oder Muskelgewebe sowie in Knochen oder Knorpelgewebe.

5

[0029] Das neuartige monolithische keramische Material im Sinne der vorliegenden Erfindung ist dadurch charakterisiert, dass es mindestens bimodal ist und dass es unter physiologischen Bedingungen zumindest teilweise zersetzbar ist, wobei der Begriff "zersetzbar" wie oben definiert zu verstehen ist. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das mindestens bimodale Material Mikro- und Mesoporen oder Meso- und Makroporen oder Mikro-, Meso- und Makroporen, wobei der letzte Fall besonders bevorzugt ist.

10

[0030] In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Material dadurch gekennzeichnet, dass es bei Röntgenuntersuchungen im Kleinwinkelbereich, d. h. im Winkelbereich von einem Grad bis 5 Grad (bei Verwendung einer kommerziell gebräuchlichen Röntgenquelle, d. h. einer konventionellen Röntgenröhre oder einer Drehanode, die Cu-K_α-Strahlung emittiert), keine Bragg-Reflexe aufweist. Unter Bragg-Reflexen sind die dem Fachmann bekannten scharfen, d. h. wenige Halbwertsbreiten breiten, Peaks zu verstehen, die auf die Anwesenheit lang- oder mittelreichweiter Ordnung schließen lassen und die zur Indizierung zwei- oder dreidimensionaler geordneter Strukturen herangezogen werden können. Solche Bragg-Reflexe werden für die nach dem Stand der Technik erhältlichen mikro- und mesoporösen Materialien gefunden (siehe beispielsweise D. Zhao et al., Science 279 (1998), Seite 549), nicht aber im Fall der erfindungsgemäßen Materialien.

15

[0031] Das erfindungsgemäße Material ist insbesondere auch dadurch ausgezeichnet, dass es zu keinem Zeitpunkt seiner Vorbehandlung, Herstellung und/oder Nachbehandlung über 500°C erhitzt worden ist. Dadurch wird sichergestellt, dass das Material nicht vollständig zu einem glasartigem Material oder einer Glaskeramik durchhärtet, die dann inert wäre gegen das zumindest teilweise Zersetzen unter physiologischen Bedingungen. Die Tatsache, dass das erfindungsgemäße Material nicht während seiner Vorbehandlung, Herstellung und/oder Nachbehandlung über 500°C erhitzt werden darf, schließt nicht aus, dass das erfindungsgemäße Material zu einem beliebigen Zeitpunkt während dessen Verwendung, insbesondere in katalytischen Anwendungen, einer Temperatur ausgesetzt wird, die höher als 500°C liegt.

25

[0032] In weiteren Ausführungsformen ist das erfindungsgemäße monolithische keramische poröse Material dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine weitere Eigenschaft ausgewählt aus der folgenden Gruppe aufweist, oder alle diese Eigenschaften:

30

- die Makroporen sind zu durchgehenden Transport-Kanälen verbunden, innerhalb derer Stofftransport von einer Seitenfläche des Monolithen zu mindestens einer weiteren Seitenfläche stattfinden kann;
- die Größe der Makroporen, repräsentiert durch den mittleren Porendurchmesser in einer Fehlergrenze von plus/minus zwei Halbwertsbreiten, liegt zwischen 50 nm und 1000 µm, bevorzugt zwischen 0.1 µm und 100 µm, sowie besonders bevorzugt zwischen 0.5 µm und 30 µm;

35

- die Größe der Mesoporen, repräsentiert durch den mittleren Porendurchmesser in einer Fehlergrenze von plus/minus zwei Halbwertsbreiten, liegt zwischen 5 nm und 50 nm und bevorzugt zwischen 10 nm und 40 µm;

40

- die Größe der Mikroporen, repräsentiert durch den mittleren Porendurchmesser in einer Fehlergrenze von plus/minus zwei Halbwertsbreiten, liegt bevorzugt zwischen 0.5 nm und 4 nm und besonders bevorzugt zwischen 1 nm und 3 nm;

45

- die Größenverteilung der Mesoporen ist der gestaltet, dass die Halbwertsbreite der Porengrößenverteilungsfunktion idealerweise nicht mehr als 100% der mittleren Porenbreite beträgt, wobei nicht mehr als 50% der mittleren Porenbreite besonders bevorzugt sind.

- das erfindungsgemäße Material hat nach dem Trocknungs-Schritt einen höheren Anteil, gemessen in Gewichtsprozent, an anorganischen Bestandteilen als an organischen Bestandteilen.

50

- das erfindungsgemäße Material enthält nach dem Trocknungs-Schritt als Hauptbestandteil, gemessen in Gewichtsprozent, Silizium und Sauerstoff.

55

[0033] Das erfindungsgemäße zersetzbare monolithische keramische Material mit zumindest bimodaler Porenstruktur kann nach jedem denkbaren Verfahren, welches zu dem vorstehend benannten Material führt, hergestellt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform wird es durch ein Verfahren hergestellt, welches mindestens die folgenden Schritte umfasst:

55

- (I) Inkontaktbringen eines Vorläufer-Materials, eines wasserlöslichen Polymers sowie eines Hydrolyse-Katalysators;
- (II) Induzieren des Sol-Gel-Überganges für das Gemisch aus (I);
- (III) Entfernen und Austauschen des Lösungsmittels im Gel aus (II) oder Entfernen oder Austauschen des Lösungsmittels;
- (IV) Trocknen des aus (III) erhaltenen Grünkörpers;
- (V) Kalzinieren des getrockneten Grünkörpers, wobei die Temperatur zu keinem Zeitpunkt über 500°C liegen darf.

60

[0034] Bei dieser bevorzugten Ausführungsform handelt es sich um ein Sol-Gel-Verfahren, d. h. das Polymerisieren eines molekularen Vorläufer-Materials (precursor), typischerweise gekennzeichnet durch Hydrolyse des Vorläufer-Materials unter anschließender Kondensation, d. h. Ausformen eines oxidischen Netzwerkes. Je nach Konditionsbedingungen, insbesondere je nach pH, können lineare Polymere und lange Gel-Zeiten oder dichte Cluster bzw. Nano-Teilchen

65

DE 102 07 504 A 1

und kurze Gel-Zeiten, sowie natürlich alle Zwischenzustände, eingestellt werden.

[0035] Die erfindungsgemäß erhältlichen Materialien (i) sind unter physiologischen Bedingungen zersetzbare, (ii) biologisch abbaubar, (iii) nicht toxisch und überhaupt mit lebenden Organismen verträglich, sowie erlauben, zumindest in einer Ausführungsform, (iv) das Einstellen einer bis dato für diese Materialien nicht bekannten trimodalen Porenstruktur.

5 [0036] Die in der vorliegenden Ausführungsform mindestens zu verwendenden Ausgangsmaterialien sind: (i) ein Vorläufer-Material, (ii) eine zur Hydrolyse des vorgenannten Vorläufer-Materials geeignete Substanz, die im Folgenden als Hydrolyse-Katalysator bezeichnet werden soll, sowie (iii) ein wasserlösliches Polymer.

[0037] Das Vorläufer-Material liefert durch Hydrolyse und Kondensation das im Sol-Gel-Verfahren zu erzeugende Gerüst des Monolithen. Als Vorläufer-Materialien können im Prinzip alle polymerisierbaren Substanzen mit niedrigem Molekulgewicht eingesetzt werden und dabei insbesondere: Metall-Alkoxide, Metall-Alkoxide mit mindestens einer nicht hydrolysierbaren Gruppe; polymerisierbare Metall-Salze und dabei insbesondere Metall-Halogenide, sowie Metall-Hydroxide wie Al-, Fe- oder Bi-Hydroxide, sowie Koordinationsverbindungen mit Carboxyl oder β -Diketon-Liganden. Unter "Metallen" im Sinne der vorliegenden Erfindung sind dabei nicht nur die in Lehrbüchern gemeinhin definierten metallischen Leiter zu verstehen, sondern auch Halbmetalle und Halbleiter, d. h. insbesondere B, Si, Ge, As, Se, Sb und Te.

10 Zu den Alkoxiden zählen insbesondere Tetraethoxsilan (TEOS), Tetramethoxysilan (TMOS), Tetrapropoxysilan (TPOS), sowie polymerisierte Derivate hiervon; zu den Halogeniden zählen in wässriger Lösung zersetzbare Halogenide, insbesondere Chloride wie SiCl_4 , AlCl_4 , TiCl_4 , ZrCl_4 , NbCl_5 , TaCl_5 , WCl_6 oder SnCl_4 . Prinzipiell ist es auch denkbar, oligomere Vorläufer-Materialien zu verwenden sowie organisch modifizierte Silikate. Eingeschlossen ist auch die Kombination von zwei oder mehr der vorstehenden Substanzen.

15 [0038] Die Verwendung von TEOS als Vorläufer-Material ist dabei besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Verbindung.

[0039] Als Substanz, die zur Hydrolyse des Vorläufer-Materials führt, d. h. als Hydrolyse-Katalysator, kann jede Substanz eingesetzt werden, welche die Hydrolyse des Vorläufer-Materials zumindest teilweise befördert. Diese können basische oder saure Substanzen sein, wobei saure Substanzen im Sinne der vorliegenden Erfindung bevorzugt sind, da diese generell zur Ausbildung von kondensierten Clustern (Nano-Teilchen) führen. Als basische Substanzen seien hier nur Ammoniak, Amine und Ammoniumhydroxid-Lösungen genannt. Als saure Substanzen seien Mineralsäuren wie Salpetersäure, Schwefelsäure oder Salzsäure genannt, sowie organische Säuren wie Essigsäuren und weiterhin insbesondere Fluorsäure (HF) sowie fluoridhaltige Lösungen ganz allgemein.

20 [0040] Die Verwendung verdünnter Mineralsäuren, insbesondere von verdünnter Salpetersäure, sowie verdünnter organischer Säuren, insbesondere von verdünnter Essigsäure, als Hydrolyse-Katalysatoren ist dabei besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung.

[0041] Wasserlösliche Polymere, die den oben angegebenen Ansprüchen genügen können ausgewählt werden aus der folgenden Gruppe umfassend neutrale Polymere, insbesondere Poly(ethylenoxide), Poly(vinylpyrrolidone), Poly(acrylamide), Polyole wie Poly(ethylenglycole), Polyole mit Formamid; ionische Polymere, insbesondere Polyacrylsäuren, Poly(Aalkalimetallion-Styrolsulfonate), Poly(allylamine); sowie Kombinationen aus zwei oder mehr der vorgenannten Substanzen.

[0042] Die Verwendung von Polyethylenglykol (PEG) als wasserlösliches Polymer ist dabei besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung.

[0043] Das Medium, in welchem die vorgenannten Substanzen zusammengegeben werden, um ein Sol-Gel-Verfahren durchzuführen ist typischerweise ein wässriges Medium, welches im Falle der Verwendung einer Säure als Hydrolyse-Katalysator naturgemäß sauer ist. Medien, die Alkohole oder andere Lösungsmittel und/oder Salze enthalten sind gleichfalls denkbar.

25 [0044] Zusätzlich zu den oben genannten Substanzen, die mindestens zusammengegeben werden müssen, um im erfindungsgemäßen Sol-Gel-Verfahren das erfindungsgemäße Material zu erhalten, d. h. zusätzlich zu Vorläufer-Material, Hydrolyse-Katalysator sowie wasserlöslichem Polymer, können optional beliebige weitere Hilfsstoffe, Wirkstoffe oder Zusatzstoffe zugegeben werden, soweit diese das Sol-Gel-Verfahren nicht der gestaltet in negativer Weise beeinflussen, als dass dieses als Ganzes nicht mehr durchführbar ist. Solche zusätzlichen optionalen Stoffe können ausgewählt werden aus der folgenden Gruppe umfassend: Salze, Puffer, Fasern, insbesondere Zellulose; Füllstoffe; in die Poren einzuschließende oder im Gerüst fixierte Hilfs-, Wirk-, Zusatz-, Duft- oder Geschmacksstoffe, insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe, Enzyme, Proteine, Peptide; Quellmittel; Verdickungsmittel; Farbstoffe, Pigmente; metallhaltige Komponenten, insbesondere Metall-Ionen oder kolloidale Metalle; Polymerisationsstarter oder -inhibitoren; sowie Kombinationen aus mindestens zwei der vorstehenden Substanzen.

30 [0045] Das eigentliche Verfahren zum Herstellen des erfindungsgemäßen Materials besteht darin, dass die oben angeführten Komponenten, die in dieser Zusammensetzung als Sol bezeichnet werden, in einem Schritt (I) des Inkontaktbringen unter Röhren zueinander gegeben und in eine Form eingebracht werden, wobei die Form naturgemäß die äußeren Konturen des Monolithen bestimmt. Konkrete Mengenverhältnisse, die im Sol vorliegen, sowie absolute Gewichtsangaben sind in den Ausführungsbeispielen gegeben. Im folgenden soll der Rahmen gegeben werden, in welchem sich die Mengenverhältnisse in den bevorzugten Ausführungsformen bewegen können. Die Spezifikation solcher Mengenangaben soll in keiner Weise andere Ausführungsformen mit anderen Mengenverhältnissen vom Schutzzumfang ausschließen, sondern dient lediglich der Illustration. Diese bevorzugten Mengenverhältnisse führen zu einem Material, welches im Sinne der Erfindung formstabil ist, d. h. einen Monolithen ergibt, sowie welches zumindest teilweise verknüpfte Kanäle verbundener makroskopischer Poren aufweist. Das bevorzugte Molekulargewicht von PEG wurde bereits oben gegeben.

35 [0046] Bei Verwendung von TEOS und Salpetersäure zusammen mit PEG ist ein Gehalt an PEG im Bereich von 2 bis 10 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht bevorzugt, wobei 3 bis 6 Gew.% besonders bevorzugt sind. Bei einem PEG-Gehalt unterhalb von 3% sind die Makroporen zum größten Teil isoliert, wohingegen bei einem PEG-Gehalt oberhalb von 6% die poröse Struktur zusammenbrechen beginnt und einzelne Teilchen entstehen können, d. h. die monolithischen Eigenschaften verloren gehen. Durch Variation des PEG-Gehaltes zwischen 3 und 6 Gew.% kann der Durchmesser

der Makroporen von 1 bis 80 µm variiert werden, wobei ein hoher PEG-Gehalt einem kleinen Durchmesser der Makroporen entspricht.

[0047] Der relative Anteil an TEOS (wiederum bei Verwendung von TEOS, PEG und Salpetersäure) wird mit Hilfe des sogenannten "r-Wertes" angegeben, der als das molare Verhältnis von Si (aus dem TEOS) zu Wasser angegeben wird. Für vollständige Hydrolyse, für die naturgemäß vier Wassermoleküle notwendig sind, ergibt sich somit ein r-Wert von 4. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt der r-Wert von TEOS, bezogen auf den Wassergehalt, zwischen 10 und 20, wobei ein r-Wert, der zwischen 12 und 18 liegt, besonders bevorzugt ist. Bei großen r-Werten, d. h. bei geringer Si-Konzentration, bilden sich partikelförmige Aggregate, wohingegen bei kleinen r-Werten die Makroporen isoliert vorliegen, d. h. die Transportkanäle verloren gehen. Die Größe der Makroporen wird durch den r-Wert ebenfalls beeinflusst, wenngleich nicht so stark wie durch Variation des PEG-Gehaltes, und liegt zwischen 80 µm (kleiner r-Wert) und 5 µm (großer r-Wert).

[0048] Es soll an dieser Stelle festgehalten werden, dass die Größe und Interkonnektivität der Makroporen im wesentlichen durch die Mengenverhältnisse PEG zu Gesamtmasse und TEOS zu Wasser gegeben ist, wohingegen die Größe der Mesoporen im wesentlichen durch die Eigenheiten des unten besprochenen Lösungsmittelaustausches bedingt ist.

[0049] Nachdem die Komponenten in den o. a. Mengenverhältnissen zusammengegeben und das so erhaltene Sol in das Formgefäß eingeführt worden ist, wird das Sol bei Temperaturen, die im Bereich zwischen 20°C und 80°C liegen, besonders bevorzugt um 40°C, in ein Gel umgewandelt. Bei Verwendung von TEOS, PEG und Salpetersäure in den o. a. Mengenverhältnissen ergibt sich bei 40°C eine Geldauer, t_{gel} , von 4 bis 6 Stunden (bei der optionalen Verwendung eines Amphiphilen, wie beispielsweise dem unten beschriebenen CTAB, kann die Geldauer im Bereich von 4 Stunden bis 12 Stunden liegen).

[0050] Anschließend an diesen Sol-Gel-Übergang, wird das Gel für mindestens 48 Stunden gealtert. Das Altern kann bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 80°C erfolgen, wobei eine Temperatur von 40°C im Sinne der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt ist. Das Altern im Sinne der Erfindung wird als Teil des Sol-Gel-Überganges, d. h. des Schrittes (II), angesehen und dient dazu, das (im Falle der Verwendung von TEOS) silikatische Netzwerk zu stärken und damit die Rissbildung im Monolithen zu mindern oder ganz zu verhindern.

[0051] Ein nächster Schritt im erfindungsgemäßen Verfahren ist Schritt (III), nämlich das Entfernen des Lösungsmittels bzw. der Austausch von Lösungsmittel. Im Verlauf von Altern und Trocknen kann Lösungsmittel aus den Poren entfernt werden. Der Lösungsmittelaustausch erfolgt durch Eintauchen des Gels in eine wässrige Lösung mit saurem oder basischem Charakter, je nachdem, ob ein saures Lösungsmittel (hier z. B. Salpetersäure) gegen ein basisches ausgetauscht werden soll oder umgekehrt. Der Lösungsmittelaustausch ist wesentlich für das Erzielen einer engen Porengrößenverteilung der Mesoporen, bedingt durch das Auflösen und Wieder-Abscheiden der Matrix.

[0052] Im Falle eines Gels, welches aus TEOS, PEG und Salpetersäure erhalten wurde, ist der Lösungsmittelaustausch mit Ammoniumhydroxid-Lösung eine bevorzugte Ausführungsform. Je geringer die Konzentration an Ammoniumhydroxid, desto kleiner werden die Mesoporen. Die Größe der Mesoporen kann also durch Variieren der Ammoniumhydroxid-Konzentration eingestellt werden, wobei Konzentrationen an Ammoniumhydroxid von 0.01 mol/l bis 2 mol/l bevorzugt sind. Der mittlere Poredurchmesser der Mesoporen beträgt etwa 3 nm bei 0.02 molarer Lösung und 16 nm bei 2 molarer Lösung, wobei die Werte für den Poredurchmesser jeweils per Hg-Porosimetrie erhalten wurden.

[0053] Dabei ist eine Temperatur im Bereich von 40°C bis 95°C bevorzugt, wobei eine Temperatur im Bereich von 70°C bis 90°C besonders bevorzugt ist. Je niedriger die Temperatur, umso kleiner werden die Mesoporen. Typischerweise wird der Lösungsmittelaustausch für 5 bis 10 Stunden durchgeführt, wobei die Zeiten umso länger werden, je niedriger die Temperatur ist. Das Volumen der auszutauschenden Flüssigkeit soll etwa 10 Mal größer sein als das Volumen des Monolithen, wobei prinzipiell aber jeder Wert für das Volumenverhältnis denkbar ist, solange nur der Monolith vollständig in Lösungsmittel eingetaucht ist. Bezuglich des Lösungsmittelaustausches werden in diesem Kontext die Ergebnisse der WO 95/03256 sowie von N. Ishizuka et al., J. of Chromatography 797 (1998) 133–137 volumfähiglich in die vorliegende Anmeldung mit einbezogen.

[0054] Im Anschluss an den Lösungsmittelaustausch werden die Monolithen gewaschen (z. B. mit 0,1 m Salpetersäure und anschließend mit Ethanol) und für drei Tage bei etwa 60°C getrocknet. Dieser Wasch- und Trocknungs-Schritt wird im Sinne der vorliegenden Erfindung als Trocknungs-Schritt (IV) angesehen. Der so erhaltene Formkörper oder Monolith wird erfindungsgemäß als "Grünkörper" bezeichnet und kann zur erfindungsgemäßen Verwendung eingesetzt werden. Insbesondere kann der Grünkörper allen Nachbehandlungen unterworfen werden, so z. B. dem Tränken oder Inkontaktbringen mit katalytisch aktiven Substanzen, (pharmazeutischen) Wirkstoffen, Vitaminen, Enzymen, Peptiden, Pflanzenextrakten, Phytotherapeutika, Duft- und Geschmacksstoffen, Hilfsstoffen, Nährstoffen, kosmetischen Stoffen, Farbstoffen etc. Dabei ist der erfindungsgemäße Grünkörper unter physiologischen Bedingungen, d. h. insbesondere im Kontakt mit Wasser, zersetzbbar, d. h. alle vorgenannten Stoffe können zu einem späteren Zeitpunkt an einer vorbestimmten Stelle wieder freigesetzt werden.

[0055] Eine bevorzugte Form der Nachbehandlung besteht darin, dass mindestens ein Teil der inneren Oberfläche, die durch die Mikro-, Meso- oder Makroporen bzw. die daraus entstandenen Kanäle gegeben ist, funktionalisiert wird. Die lässt sich beispielsweise dadurch erreichen, dass freie Hydroxylgruppen der Gerüstsubstanz durch Reaktion, beispielsweise durch Veresterung, abgesättigt werden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann somit beispielsweise die wegen der Hydroxy-Gruppen eigentlich hydrophile innere Oberfläche zumindest teilweise lipophil gemacht werden.

[0056] Beim Kalzinieren, d. h. bei Schritt (V), werden die Grünkörper in einer offenen oder in einer kontrollierten Atmosphäre gebrannt. Die Temperatur kann dabei zwischen der Trocknungstemperatur und 500°C liegen. Temperaturen zwischen der Trocknungstemperatur und 300°C sind besonders bevorzugt. Die Kalzinierzeiten hängen vom gewünschten Grad des Aushärtens ab und können zwischen wenigen Stunden und einigen Tagen liegen. Der wesentliche Zweck des Kalzinierens liegt, neben dem weiteren Aushärteten, insbesondere im Entfernen etwaiger unerwünschter organischer Komponenten.

[0057] Unter kontrollierten Atmosphären im Sinne der vorliegenden Erfindung werden verstanden: Inertgase, reduzie-

DE 102 07 504 A 1

rende Atmosphären, beispielsweise Formiergase enthaltend Wasserstoff, hydrothermale Bedingungen, insbesondere Dämpfe, oxidierende Atmosphären, Reaktivgase, Atmosphären unter erhöhtem oder erniedrigtem Druck sowie alle möglichen Kombinationen und/oder Mischungen der vorstehend genannten Atmosphären.

[0058] In einer weiteren, besonders bevorzugten Ausführungsform wird nicht nur ein monolithisches keramisches zersetzbare Material mit bimodaler Porenstruktur erhalten, d. h. mit Makro- und Mesoporen oder mit Mikro- und Mesoporen, sondern ein monolithisches keramisches zersetzbare Material mit trimodaler Porenstruktur, insbesondere mit Makro-, Meso- und Mikroporen. Dabei sind alle Verfahrensschritte analog zu den oben beschriebenen Schritten (I) bis (IV), mit der Ausnahme, dass im Schritt (I) zusätzlich zum Vorläufer-Material, zum Hydrolyse-Katalysator sowie zum was-

serlöslichen Polymer eine vierte Komponente hinzugegeben wird, und zwar eine amphiphile Substanz:

- 10 (I) Inkontaktbringen eines Vorläufer-Materials, eines wasserlöslichen Polymers, einer amphiphilen Substanz, so wie eines Hydrolyse-Katalysators;
- (II) Induzieren des Sol-Gel-Überganges für das Gemisch aus (I);
- (III) Entfernen und Austauschen des Lösungsmittels im Gel aus (II) oder Entfernen oder Austauschen des Lösungsmittels;
- 15 (IV) Trocknen des aus (III) erhaltenen Grünkörpers.

[0059] Die amphiphile Substanz hat die Aufgabe, ein weiteres Templat zur Porenbildung zur Verfügung zu stellen (neben dem wasserlöslichen Polymer, welches für die Phasentrennung verantwortlich ist), wobei aufgrund der Natur dieses Templates die Poren bei kleineren Durchmessern gebildet werden als die Mesoporen, die aufgrund der Zugabe des was-

serlöslichen Polymers entstehen. Insbesondere sind auf diese Weise Mikroporen, d. h. Poren von wenigen Nanometern Durchmesser erhältlich. Es ist insbesondere zu betonen, dass im erfindungsgemäßen Verfahren die Mikroporen während der Herstellung des erfindungsgemäßen Materials entstehen und nicht erst in einem nachträglichen Nachbearbeitungsschritt eingebracht werden. Der erfindungsgemäße Ansatz stellt somit sicher, dass die Verteilung der Poren im Material homogen ist. Die amphiphile Substanz wird ausgewählt aus der Gruppe umfassend Block-Copolymere, insbesondere Poly(alkylenoxid) Triblock Copolymeren; grenzflächenaktive Agentien (surfactants), Detergentien und Seifen, und dabei insbesondere nichtionische Alkyl-poly(ethylenoxide); Lipide, Phospholipide; sowie Kombinationen aus zwei oder mehr der vorstehend genannten Substanzen.

[0060] Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von ionischen surfactants, und dabei insbesondere von Hexadecyltrimethylammonium Bromid, als amphiphile Substanz besonders bevorzugt. Im Sinne der vorliegenden Erfindung werden alle amphiphilen Substanzen mit einer Trimethylammonium Bromid (TAB) Einheit sowie einer Kohlenstoffkette beliebiger Länge als "CTAB" bezeichnet. Dabei kann im Einzelfall auch die Zahl der Kohlenstoffatome spezifiziert sein, wie im vorliegenden Fall z. B. C₁₆TAB. Im Falle der Verwendung einer amphiphilen Substanz kann das Kalzinieren bei Temperaturen größer als 500°C erforderlich sein, falls das vollständige Entfernen der organischen Am-

phiphilen erwünscht ist. Werden TEOS, PEG, Salpetersäure und CTAB als Ausgangsmaterialien eingesetzt, so ist ein Gehalt von 0.01 bis 5 Gew.% an CTAB bevorzugt und ein Gehalt von 0.1 bis 3 Gew.% besonders bevorzugt. Durch Erhöhen der Konzentration an CTAB. In angegebenen Bereich, werden sowohl die Mesoporen beeinflusst, nämlich in dem Sinne, dass deren Größe abnimmt, als auch zunehmend Mikroporen gebildet, deren Größe sich von 1 nm bis 5 nm erstreckt und deren Anzahl mit zunehmender CTAB-Konzentration zunimmt.

[0061] Das erfindungsgemäße monolithische keramische Material kann vorteilhaft in katalytischen Anwendungen eingesetzt werden, insbesondere wenn das eigentliche erfindungsgemäße Material in einem Nachbehandlungsschritt mit katalytisch aktiven Zentren, z. B. mit Zeolithen oder insbesondere mit Metallionen beschickt wird. Es ist natürlich auch denkbar, dass das erfindungsgemäße Material als solches direkt katalytisch aktiv ist, insbesondere aufgrund seiner hierarchischen Porenstruktur. Die erfindungsgemäßen Materialien können also als Vollkatalysatoren oder als Katalysator-

45 Träger fungieren oder als beides.

[0062] In verwandten Anwendungen, die durch das Ausnutzen der Porenstruktur gekennzeichnet sind, kann das erfindungsgemäße Material als Molekularsieb, Ionentauscher oder als biologischer Separator mit engem Abschneide-Kriterium bezüglich des Molekulargewichtes, sowie als osmotische Membran eingesetzt werden. Anwendungen als waveguide des oder Trägermaterial für optische Sensoren; chemische oder biologische Sensoren oder Katalysatoren sind gleichfalls denkbar.

[0063] Von besonderer Bedeutung ist die oben beschriebene Verwendung des erfindungsgemäßen Materials zur zeitlich verzögerten und zeitlich gesteuerten sowie örtlich wohl definierten Anlieferung von beliebigen Substanzen, insbesondere von Farbstoffen, kosmetischen Wirk-, Hilfs- oder Zusatzstoffen, Nährmittel oder Nährmittelzusatzstoffen, Futtermittel- oder Futtermittelzusatzstoffen, Duftstoffen und Geschmacksstoffen. Dabei ist die verzögerte oder zeitlich gesteuerte, aber in jedem Fall örtlich wohl definierte, Anlieferung von pharmazeutisch relevanten Wirkstoffen in lebenden Organismen, und dabei insbesondere im menschlichen Körper besonders bevorzugt.

[0064] In diesem Zusammenhang ist die hierarchische Porenstruktur von besonderem Interesse, da es hiermit möglich ist, das erfindungsgemäße Material konsekutiv zu be- und zu entladen. So können z. B. die Wirk-, Hilfs- oder Zusatzstoffe, die am kleinsten sind, zuerst in die Mikroporen, gefolgt von größeren Wirk-, Hilfs- oder Zusatzstoffen in den Meso- und/oder Makroporen. Bei der Einlagerung von Gemischen, insbesondere z. B. von Pflanzenextrakten oder Phytotherapeutika, kann sich auf diese Weise sogar eine "natürliche" Trennung verschiedener Komponenten ergeben. Es ist auch denkbar, zusätzlich zu den Wirk-, Hilfs- oder Zusatzstoffen, die typischerweise molekularer Natur sind und in Mikro- oder Mesoporen eingelagert werden können, zusätzlich Zell-Bestandteile oder größere Peptidketten o. ä. in den Makroporen einzulagern. Dabei sei auch noch einmal auf die oben beschriebene Möglichkeit hingewiesen, die innere Oberfläche ganz oder teilweise zu funktionalisieren, insbesondere lipophil zu machen. Es ist auch denkbar, Nachbehandlungs- und Beladungsschritte zu kombinieren, d. h. beispielsweise erst hydrophile Substanzen in die Mikroporen einzulagern, anschließend den Rest der inneren Oberfläche lipophil zu machen und daran anschließend eine lipophile Substanz einzulagern.

DE 102 07 504 A 1

[0065] Wie bereits bei der Darstellung des Standes der Technik bemerkt, besteht eine wesentliche neue Entwicklung darin, Wirkstoffe, insbesondere die gegen enzymatische Zersetzung anfälligen und nicht per se durch Membranen zu resorbierenden PP-Wirkstoffe (Proteine und Peptide) in Nano- und Mikro-Teilchen einzuschliessen und so beispielsweise durch die Darmwand in den Blutstrom zu überführen. Das erfindungsgemäße Material eignet sich besonders gut für solche Anwendungen, da es als eine Agglomeration von Nano-Teilchen angesehen werden kann, wobei die Stärke des Zusammenhaltes der Nano-Teilchen durch vielfältige Verfahrens-Parameter, wie beispielsweise PEG- oder TEOS-Gehalt oder Grad des Aushärtens/Trocknens/Kalzinierens, eingestellt werden kann. Dabei kann die Agglomeration so gewählt werden, dass der Monolith bis zum Eintreten in die Darmflor intakt bleibt und anschließend in die Nanoteilchen zerfällt. Dabei gehen naturgemäß die Transportkanäle verloren, aber der Wirkstoff kann sich immer noch in Meso- oder Mikro-Hohlräumen der Teilchen aufhalten und so in diesen Fragmenten in die Blutbahn übergehen. Dort kann sich auch das Nano-Teilchen auflösen und der Wirkstoff freigesetzt werden (ohne jemals mit chemischen oder physikalischen Barrieren in Kontakt gekommen zu sein). 5

[0066] In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, dass das im erfindungsgemäßen Material verwendete PEG als solches schon als Träger für Proteine bekannt ist, nämlich in dem Sinne, dass Proteine zum Erhöhen der Transportfähigkeit mit PEG modifiziert werden ("pegnology"). Dies lässt es zum Beispiel möglich erscheinen, Proteine schon im Schritt I homogen in das erfindungsgemäße Material einzuarbeiten, indem eine Mischung von PEG und PEG-modifiziertem Protein anstelle von reinem PEG eingesetzt wird. Das Material kann dann im erfindungsgemäßen Sol-Gel-Verfahren erstarrt und der Monolith direkt als Protein-Lieferant peroral eingesetzt werden. 10

[0067] Weiterhin ist die Anwendung des erfindungsgemäßen Materials als biologisch abbaubares oder resorbierbares (bio-degradeable, d. h. nicht kalziniert oder anderweitig ausgehärtet) bevorzugt sowie die Anwendung als biologisch integrierbares keramisches Material (bioactive, d. h. kalziniert, auch als Bioglas bekannt) in der Medizin-Technik, insbesondere zur Knochenverstärkung, zur Bindegewebe-Unterstützung und zur Wundheilung. 15

[0068] Schließlich ist es auch denkbar, die erfindungsgemäßen Materialien als dünne Filme abzuscheiden oder als Bausteine in Schaltkreisen zu verwenden. Hierbei ist insbesondere die Verwendung als Dielektrika mit hoher Dielektrizitätskonstante von Interesse, da ein hohes Porenvolumen zu entsprechend guter elektrischer Isolierung, ein Umstand, der besonders wichtig ist für die Miniaturisierung von Schaltkreisen, bei welcher ein "Überspringen" von Ladung stets ein Problem darstellt. 25

[0069] Im Folgenden sollen Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Materialien anhand von Ausführungsbeispielen illustriert werden, ohne dass dadurch 9 die Allgemeingültigkeit der in der vorliegenden Erfindung dargelegten Ansprüche eingeschränkt werden soll. 30

Beispiel 1

Herstellung eines zersetzbaren Monolithen mit bimodaler Porenstruktur

[0070] In diesem Beispiel wird der allgemeine Syntheseweg zur Herstellung eines zersetzbaren Monolithen mit bimodaler Porenstruktur angegeben. Grenzen, innerhalb derer der Anteil einzelner Bestandteile variiert werden kann, werden in nachfolgenden Beispielen beschrieben. 35

[0071] Im ersten Schritt werden 0,7 g an Polyethylenglykol (PEG) mit dem Molekulargewicht von 35.000 in 8,0 g Wasser sowie 0,81 g an 60%iger Salpetersäure aufgelöst. Zu dieser Mischung werden unter Röhren 6,5 g an TEOS zugegeben. Das Sol wird bis zum Erhalt einer klaren Lösung gerührt und anschließend in Formen gegossen und bei etwa 40°C für 5 Stunden geliert sowie für mindestens 48 Stunden bei derselben Temperatur gealtert. 40

[0072] Um ganz allgemein den Kondensationsgrad zu erhöhen sowie um die Größe der Mesoporen zu kontrollieren, wird das Gel einem Lösungsmittelaustausch bei 90°C in 1 m Ammoniumhydroxid-Lösung unterzogen, und zwar für 9 Stunden. Das Volumen des Lösungsmittels beträgt dabei etwa das Zehnfache des Volumens des Gels. Nach erfolgtem Lösungsmittelaustausch werden die Monolithen mit 0,1 m HNO₃-Lösung und 25%igem Ethanol gewaschen. 45

[0073] Im Trocknungs-Schritt werden die Grünkörper für 3 Tage bei 60°C getrocknet. Der danach erhaltene Monolith zeigt alle charakteristischen Eigenschaften des erfindungsgemäßen Materials, wie beispielsweise bimodale Porenstruktur, Transportkanäle, Abwesenheit von Bragg-Reflexen. Anschließend an den Trocknungsschritt kann der Monolith für 5 Stunden bei 450°C kalziniert werden, wobei die Temperatur mit einer Rampe von 1 K/min hochgefahren wird. 50

Beispiel 2

Abhängigkeit der Porenstruktur vom Molekulargewicht an PEG

[0074] Die in diesem Beispiel angegebene Tabelle zeigt, wie sich die Porenstruktur (visuell bestimmt aus SEM-Aufnahmen sowie durch Messungen der Porosität mit Hg-Porosimetrie) als Funktion des Molekulargewichtes (MG) an PEG ändert: 55

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, kann durch Variieren des Molekulargewichtes von PEG die Größe der Makroporen sowie deren Grad an wechselseitiger Vernetzung eingestellt werden. 60

DE 102 07 504 A 1

MG PEG	Transparenz	Porengröße	Porentyp
		(SEM)	(SEM)
600	transparent	keine	keine
4.600	transparent	<< 1 µm	isoliert
10.000	opak	< 1 µm	isoliert
35,000	opak	ca. 20 µm	verbundene Kanäle

Beispiel 3

Abhängigkeit der Porenstruktur vom relativen Gehalt am PEG

[0075] Die folgende Tabelle zeigt, wie sich die Porenstruktur (visuell bestimmt aus SEM-Bildern sowie durch Messungen mit Hg-Porosimetrie) als Funktion des relativen Gehaltes (gemessen in Gew.%) an PEG ändert, wenn das Molekulargewicht von PEG konstant bei 35.000 belassen wird.

Probe	PEG (MG 35000):			Poren: SEM	
	Gewicht [g]	Gew-%	Transparenz	Größe	Typ
K1	0.4	2.55	opak	10-20 µm	isoliert
K2	0.5	3.17	opak	30-80 µm	haupts. isoliert
K3	0.6	3.78	opak	5-10 µm	teilw. verbunden.
K4	0.7	4.38	opak	20-40 µm	teilw. verbunden
K5	0.8	4.98	opak	3-7 µm	teilw. verbunden
K6	0.9	5.56	opak	1-2 µm	teilw. verbunden
K7	1.0	6.14	opak	< 1 µm	separiert

[0076] Wie man aus der Tabelle gut ablesen kann, lassen sich wiederum die Größe der Makroporen sowie der Grad der Verbindung der Poren zu Kanälen durch Variieren des relativen Anteiles an PEG beeinflussen. Die zu Kanälen verbundenen Makroporen der Probe K5 sind in Fig. 1 anhand von einer SEM (scanning electron microscopy) Aufnahme in einem Maßstab von 1 cm ≡ 30 µm gezeigt.

Beispiel 4

Abhängigkeit der Porenstruktur vom relativen Gehalt am TEOS

[0077] Die folgende Tabelle zeigt, wie sich die Porenstruktur (visuell bestimmt aus SEM-Aufnahmen sowie durch Messungen mit Hg-Porosimetrie) als Funktion des relativen Gehaltes (gemessen in Gew.%) an TEOS ändert.

r-Wert TEOS	Transparenz	Teilchengröße (SEM)	Porentyp (SEM)
20,57	opak	5 – 10 µm	Teilchen
17,14	opak	10 – 20 µm	verb. Kanäle
14,7	opak	25 - 50µm	verb. Kanäle
12,86	opak	10 - 20 µm	isoliert
11,43	opak	30 – 80 µm	isoliert

Beispiel 5

Abhängigkeit der Porenstruktur von der Konzentration des Lösungsmittels im Lösungsmittelaustausch

[0078] Die Konzentration des im Schritt des Lösungsmittelaustausches verwendeten Lösungsmittels (hier: Ammoniumhydroxid ersetzt Salpetersäure) ist von besonderer Bedeutung für die Größe der Mesoporen (bestimmt durch Adsorptionsmessungen mit Stickstoff). Hierbei wird die Änderung von wesentlichen Poren-Parametern (Oberfläche, Porenvolumen, Poredurchmesser) mit der Änderung der Konzentration an Ammoniumhydroxid (1,0 m, 0,1 m und 0,01 m) bei unterschiedlichen Temperaturen dargestellt.

[0079] Dabei erfolgt die Zuordnung der Probe zu der jeweils entsprechenden Temperatur und Konzentration an Ammoniumhydroxid gemäß der folgenden Tabelle

		Temperatur			
		22°C	40°C	60°C	90°C
Konzentration NH ₄ OH	1.0 M	S1a	S2a	S3a	S4a
	0.1 M	S1b	S2b	S3b	S4b
	0.01 M	S1c	S2c	S3c	S4c

und die Poren-Parameter für diese Proben sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

5

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Probe	Oberfläche [m ² /g]	Porenvolumen [cm ³ /g]	Poredurchmesser [nm]	
			Adsorption	Desorption
S1a	449.38	1.271	12.32	10.02
S1b	801.41	1.316	7.59	6.62
S1c	902.10	0.802	4.22	3.86
S2a	368.68	1.402	17.69	14.13
S2b	623.06	1.346	10.32	8.88
S2c	835.57	1.227	6.88	6.10
S3a	260.04	0.636	11.49	10.88
S3b	497.81	1.353	14.46	11.09
S3c	646.07	1.250	9.44	8.19
S4a	235.46	0.500	10.89	10.32
S4b	373.40	1.149	18.48	15.30
S4c	512.88	1.242	11.39	9.68

[0080] Porenverteilungsfunktionen für Meso- und Makroporen von zersetzbaren Monolithen, hergestellt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen allgemeinen Rezept und einem Lösungsmittelaustausch bei 90°C bei verschiedenen Konzentrationen an Ammoniumhydroxid unterworfen, sind in Fig. 2 gezeigt. Dabei beschreibt die horizontale x-Achse den mittleren Poredurchmesser (in Mikrometern) und die vertikale y-Achse den gemessenen Anteil an Poren bei diesem Durchmesser (gemessen in Millilitern pro Gramm). Dabei entspricht die durchgezogene Linie einer 2 m Ammoniumhydroxid-Lösung, die gestrichelte Linie einer 0,2 m sowie die gepunktete Linie einer 0,02 m Ammoniumhydroxid-Lösung. Das Diagramm belegt somit eindeutig, dass insbesondere die Größe der Mesoporen reproduzierbar über die Konzentration an Ammoniumhydroxid eingestellt werden kann.

Beispiel 6

Herstellung eines zersetzbaren Monolithen mit trimodaler Porenstruktur

[0081] Als Sol werden 0,62 g PEG mit einem Molekulargewicht von 35.000 mit 5,5 g Wasser sowie 1,3 g an Salpetersäure gemischt. Zu diesem Gemisch werden 5,05 g TEOS gegeben und gerührt bis eine klare Lösung entsteht.
 [0082] Zu diesem Zeitpunkt werden 0,36 g C₁₄TAB als Amphiphiles zu dem Sol gegeben. Dies bedeutet, dass in diesem Beispiel der PEG Gehalt 4,84 Gew.% beträgt sowie der C₁₄TAB Gehalt 2,78 Gew.%. Das Sol wird anschließend in Formen gegossen und bei 40°C für 5 Stunden gelöst und daran anschließend für 48 Stunden bei 40°C gealtert.
 [0083] Schließlich wird der Monolith einem Lösungsmittelaustausch bei 90°C in 1 m Ammoniumhydroxid-Lösung unterzogen, und zwar für 9 Stunden. Das Volumen des Lösungsmittels beträgt dabei etwa das Zehnfache des Volumens des Gels. Nach erfolgtem Lösungsmittelaustausch wird der Grünkörper mit 0,1 m HNO₃-Lösung und 25%igem Ethanol gewaschen.
 [0084] Im Trocknungs-Schritt werden die Grünkörper für 3 Tage bei 60°C getrocknet und daran anschließend für 5 Stunden bei 500°C kalziniert, wobei die Temperatur mit einer Rampe von 1 K/min hochgefahren wird. Für Monolithen mit trimodaler Porenstruktur ist das Kalzinieren ein wesentlicher Schritt, da auf diese Weise das C₁₄TAB quantitativ entfernt werden kann.

DE 102 07 504 A 1

Beispiel 7

Variation der Größe der Mikroporen durch die Wahl des Amphiphilen

[0085] Die Herstellung des Monolithen erfolgt genau wie in Beispiel 6 beschrieben, mit dem Unterschied, dass anstelle von C14TAB nun C16TAB und C18TAB eingesetzt werden. Der Einfluss der Wahl des Amphiphilen auf die Größe der Mikroporen ist in Fig. 3 dargestellt. Dabei zeigt die horizontale x-Achse den Porendurchmesser in Nanometern und die vertikale y-Achse das dem jeweiligen Porendurchmesser zuzuordnende Porenvolumen in Kubikzentimetern pro Gramm. Offensichtlich lässt sich der Durchmesser der Mikroporen durch ein Verlängern der aliphatischen Kette des Amphiphilen zu kleineren Werten verschieben.

5

[0086] Die gesamte trimodale Porenstruktur eines zersetzbaren Monolithen, der unter Zugabe eines Amphiphilen erhalten wurde (hier mit C₁₆TAB), ist exemplarisch in Fig. 4 dargestellt, wobei die horizontale x-Achse den Porendurchmesser in Mikrometern angibt und die vertikale y-Achse den jeweiligen Anteil der Poren am Gesamtporenvolumen, gemessen in Kubikzentimetern pro Gramm. Dabei wurde der Anteil an Mikro- und Mesoporen mit Stickstoff-Adsorption bestimmt (gepunktete Linie) und der Anteil an Meso- und Makroporen mit Hg-Porosimetrie (durchgezogene Linie).

10

[0087] Weiterhin ist in Fig. 5 ein Kleinwinkel-Röntgendiffraktogramm für das trimodale monolithische Material mit C₁₆TAB gezeigt. Auf der horizontalen x-Achse ist der Streuwinkel 2θ in Grad eingetragen (aufgenommen bei der Energie der Cu Kα-Linie) sowie auf der vertikalen y-Achse die relative Streuintensität in willkürlichen Einheiten. Es ist deutlich zu erkennen, dass lediglich die für Kleinwinkelstreuung typische, vom Primärstrahl (bei 0 Grad) her abfallende, Einhüllende zu sehen ist, nicht aber die sonst für Materialien mit Mesoporen typischen Bragg-Reflexe (siehe Diskussion in der Einleitung). Somit ist gezeigt, dass das Material der vorliegenden Erfindung tatsächlich auf allen Längenskalen ungeordnet ist.

15

20

Beispiel 8

25

Verwendung der erfindungsgemäßen zersetzbaren Monolithen zur Freisetzung von Wirkstoffen (drug release)

[0088] Es wurden vier verschiedene Materialien verwendet und zwar: (i) Probe Q4 wie aus Beispiel 1, nur dass PEG des Molekulargewichtes 10.000 eingesetzt wurde (Durchmesser der Mesoporen: 14 nm), (ii) Probe P4, die der Probe K5 aus Beispiel 3 entspricht und zusätzlich mit 0,5 Gew.% an C₁₆TAB versetzt wurde 11,3 nm Porendurchmesser), (iii) Probe P6, die Probe K5 mit 3,0 Gew.% an C₁₆TAB entspricht (7,6 nm Porendurchmesser) und schließlich (iv) Probe R2, bei welcher der Lösungsmittelaustausch in 0,2 m Ammoniumhydroxide vorgenommen worden ist (11 nm Porendurchmesser).

30

[0089] Diese Proben wurden mit Ibuprofen beladen (etwa 0,6 nm Durchmesser), und zwar durch Tränken der Monolithen mit in Hexan gelöstem Ibuprofen für 3 Tage. Anschließend wurden die Monolithen sorgfältig mit Hexan gewaschen und einen Tag lang getrocknet. Die aufgenommene Menge an Ibuprofen wurde per UV-VIS Spektroskopie und konventionelles Auswägen bestimmt (siehe nachstehende Tabelle).

35

Probe	UV-VIS			Gewichtsänderung	
	Gewicht [mg]	absorbierte Masse [mg]	Gew-%	absorbierte Masse [mg]	Gew-%
Q4	648.3	107.6	16.6	124.4	19.2
P4	299.5	49.4	16.5	61.2	20.4
P6	312.8	73.5	23.5	84.2	26.9
R2	331.4	73.9	22.3	83.2	25.1

40

45

50

[0090] Um das Freisetzen des Wirkstoffes zu untersuchen, wurden die Proben in eine der menschlichen Körperflüssigkeit analogen Flüssigkeit eingetaucht (bei 40°C) und die Konzentration an Ibuprofen in der Flüssigkeit per UV-VIS Spektroskopie gemessen. Der Verlauf der Kurve freigesetztes Ibuprofen gegen Zeit ist in Fig. 6 gezeigt. Dabei gibt die horizontale x-Achse die Zeit in Stunden an und die vertikale y-Achse die freigesetzte Menge an Ibuprofen in Prozent, bezogen auf die Menge, die im Monolithen vor dem Freisetz-Versuch eingelagert war. Die Zuordnung der Kurvenverläufe erfolgt nach der oben angegebenen Tabelle.

55

[0091] Wie aus Fig. 6 ersichtlich ist, kann die Rate der Freisetzung durch die Größe der Mesoporen (aber auch durch die Art des Lösungsmittelaustausches) gesteuert werden. Erwartungsgemäß wird die Freisetzung umso länger verzögert, je kleiner die Poren sind.

60

[0092] Die folgenden Beispiele 9 und 10 zeigen Ergebnisse einer Gleichgewichtsadsorption, welche an erfindungsgemäßen Monolithen durchgeführt wurde.

65

DE 102 07 504 A 1

Beispiel 9

Beladen von Wirkstoffen im nicht kalzinierten erfundungsgemäßen Monolithen

- 5 [0093] Ein nach dem in Beispiel 6 angegebenen Verfahren hergestellter Monolith wurde nach der Trocknung bei 80°C (also ohne Kalzinierungsschritt) durch Gleichgewichtsadsorption beladen. Hierzu wurde das Material in eine 0,01 molare Lösung von Methylenblau in Ethanol (als Modellsubstanz für beispielsweise einen pharmazeutischen Wirkstoff) gegeben. Nach einer bestimmten Zeit wurde ein Monolith entnommen, in der Hälfte zerteilt und mittels optischer Analyse die Farbstoffverteilung über den Querschnitt des Formkörpers gemessen. Die folgenden Abbildungen zeigen: (a) dass bereits nach 240 Minuten eine gleichmäßige Farbstoffverteilung über den Monolith festgestellt werden kann. (b) dass die Materialien ohne Kalzinierung beladen werden können. Das Beladen der nicht kalzinierten Monolithe ist im Einzelnen in den Fig. 7 bis 9 gezeigt: Fig. 7 zeigt die Farbstoffverteilung nach einer Minute, Auftragung (y-Achse) relative Intensität (in willkürlichen Einheiten) gegen die relative Strecke des Querschnitts in Mikrometern (y-Achse). Der Gradient zwischen der äußeren Grenzfläche und dem Inneren ist deutlich zu erkennen.
- 10 [0094] Bereits nach 30 Minuten hat eine partielle Durchdringung des porösen Formkörpers stattgefunden (siehe Fig. 8, die Achsen haben die gleiche Bedeutung wie in Fig. 7) und nach 240 Minuten wird mehr oder weniger eine Gleichverteilung des Farbstoffes im gesamten Monolithen beobachtet (siehe Fig. 9, die Achsen haben die gleiche Bedeutung wie in Fig. 7).
- 15

Beispiel 10

Freisetzen von Wirkstoffen im nicht kalzinierten erfundungsgemäßen Monolithen

- 20 [0095] Ein nach dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren hergestellter Monolith wurde nach Trocknung bei 80°C (also ohne Kalzinierungsschritt) durch Gleichgewichtsadsorption beladen. Hierzu wurde das Material in eine 0,0004 molare Lösung von Methylenblau in Ethanol gegeben. Nach 24 Stunden wurde ein Monolith entnommen und in 2 ml einer wässrigen 0,1 molaren HCl-Lösung gegeben (um beispielsweise eine physiologische Lösung zu simulieren). Fig. 10 zeigt die Änderung der Farbstoffkonzentration, wie sie in der ursprünglich reinen Lösung (ohne Methylenblau) nach dem Eintragen des mit Methylenblau beladenen Monolithen stattfindet, und zwar in mol/l auf der vertikalen y-Achse als Funktion der Zeit (auf der horizontalen y-Achse in Minuten).
- 25 [0096] Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Beispiele 9 und 10 zeigen, dass a) dass die erfundungsgemäßen Materialien auch dann beladen werden können, wenn auf den Schritt der Kalzinierung verzichtet wird, und dass b) eine Abgabe des Farbstoffes nach dem Beladen unter physiologischen Bedingungen möglich ist.
- 30

Patentansprüche

- 35 1. Monolithisches keramisches Material mit Mikro- und Mesoporen oder Meso- und Makroporen oder Mikro-, Meso- und Makroporen, **dadurch gekennzeichnet**, dass es unter physiologischen Bedingungen zumindest teilweise zersetzbar ist.
- 40 2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Struktur-Untersuchungen mittels Röntgenbeugung keine Bragg-Reflexe im Kleinwinkelbereich zeigen.
- 45 3. Material nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil der sich im Material befindlichen Makroporen und Mesoporen oder Makroporen oder Mesoporen das Material durchlaufende Transport-Kanäle bilden.
- 50 4. Material nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Porengröße mindestens eine der Eigenschaften aus der folgenden Gruppe umfasst: die Größe der Makroporen liegt zwischen 0,1 µm und 100 µm liegt, die Größe der Mesoporen liegt zwischen 5 nm und 50 nm, die Größe der Mikroporen liegt zwischen 1 nm und 3 nm.
- 55 5. Material nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es nach dem Trocknen einen höheren Anteil, gemessen in Gewichtsprozent, an anorganischen Bestandteilen enthält als an organischen Bestandteilen.
- 60 6. Verfahren zur Herstellung eines monolithischen keramischen Materials mit Mikro- und Mesoporen oder Meso- und Makroporen oder Mikro-, Meso- und Makroporen, welches unter physiologischen Bedingungen zumindest teilweise zersetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren mindestens die folgenden Schritte enthält:
- 55 (I) Inkontaktbringen eines Vorläufer-Materials, eines wasserlöslichen Polymers, einer amphiphilen Substanz, sowie eines Hydrolyse-Katalysators;
- (II) Induzieren des Sol-Gel-Überganges für das Gemisch aus (I);
- (III) Entfernen und Austauschen des Lösungsmittels im Gel aus (II) oder Entfernen oder Austauschen des Lösungsmittels;
- 60 (IV) Trocknen des aus (III) erhaltenen Grünkörpers.
7. Verfahren nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, dass nach Schritt (N) ein zusätzlicher Kalzinierschritt (V) durchgeführt wird.
- 65 8. Verfahren zur Herstellung eines monolithischen keramischen Materials mit Meso- und Makroporen, welches unter physiologischen Bedingungen zumindest teilweise zersetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren mindestens die folgenden Schritte enthält:
- (I) Inkontaktbringen eines Vorläufer-Materials, eines wasserlöslichen Polymers, sowie eines Hydrolyse-Katalysators;

DE 102 07 504 A 1

- (II) Induzieren des Sol-Gel-Überganges für das Gemisch aus (I);
(III) Entfernen und Austauschen des Lösungsmittels im Gel aus (II) oder Entfernen oder Austauschen des Lösungsmittels;
(IV) Trocknen des aus (III) erhaltenen Grünkörpers.
(V) Kalzinieren des getrockneten Grünkörpers, wobei die Temperatur zu keinem Zeitpunkt über 500°C liegen darf. 5
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorläufer-Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe umfassend vollständig hydrolysierbare Alkoxide, Alkoxide mit mindestens einer nicht hydrolysierbaren Gruppe; in wässriger Lösung zersetzbare Halogenide, polymersierbare Metall-Salze, oligomere Vorläufer-Materialien, organisch modifizierte Silikate; Koordinationsverbindungen mit Carboxyl oder β-Diketon-Liganden; sowie Kombinationen aus zwei oder mehr der vorstehend genannten Substanzen. 10
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrolyse-Katalysator ausgewählt wird aus der Gruppe umfassend basische Substanzen wie Ammoniak, Amine, Ammoniumionen-Lösungen; saure Substanzen wie Mineralsäuren, organische Säuren, fluoridhaltige Lösungen; sowie Kombinationen aus zwei oder mehr der vorstehend genannten Substanzen. 15
11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Polymer ausgewählt wird aus der Gruppe der nicht geladenen und der ionischen Polymere; sowie Kombinationen oder Gemische aus zwei oder mehr der vorgenannten Substanzen.
12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die amphiphile Substanz ausgewählt wird aus der Gruppe umfassend Block-Copolymere; grenzflächenaktive Agenzien, Detergenzien, Seifen; Lipide, Phospholipide; sowie Kombinationen aus zwei oder mehr hiervon. 20
13. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass als Vorläufer-Material TEOS eingesetzt wird, als Hydrolyse-Katalysator Salpetersäure, als wasserlösliches Polymer PEG sowie als optionale amphiphile Substanz CTAB., sowie dass der PEG-Gehalt im Bereich von 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht liegt, dass das Molekulargewicht von PEG zwischen 10.000 und 50.000 liegt, dass der relative Anteil an TEOS, gegeben durch den r-Wert, im Bereich von 10 bis 20 gegeben ist, dass der Anteil an optional zu verwendendem CTAB zwischen 0,01 und 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht, liegt, sowie dass das Lösungsmittel für den Lösungsmittelaustausch Ammoniumhydroxid ist. 25
14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das erfindungsgemäße Material einer Nachbehandlung unterzogen wird, wobei die Nachbehandlung ausgewählt sein kann aus der folgenden Gruppe umfassend: Tränken oder Inkontaktbringen mit katalytisch aktiven Substanzen sowie weiteren Hilfs- oder Zusatzstoffen, das Funktionalisieren von zumindest Teilen der inneren Oberfläche, das Lipophilisieren; das konsekutive Beladen sowie jede Kombination von zwei oder mehr der vorstehenden Schritte. 30
15. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass Form, Größe und Porenstruktur des erfindungsgemäßen Monolithen im Herstellungsverfahren selbst definiert werden und nicht erst in einem nachgeschalteten Bearbeitungsschritt. 35
16. Verwendung des monolithischen keramischen Materials gemäß mindestens eines der Ansprüche 1 bis 5 oder des monolithischen keramischen Materials, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens eines der Ansprüche 6 bis 15 als Vollkatalysator, als Katalysator-Träger, als Molekularsieb, als biologischer Separator mit engem Abschneide-Kriterium bezüglich des Molekulargewichtes, als osmotische Membran sowie als dielektrisches Medium. 40
17. Verwendung des monolithischen keramischen Materials gemäß mindestens eines der Ansprüche 1 bis 5 oder des monolithischen keramischen Materials, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens eines der Ansprüche 6 bis 15 zur zeitlich verzögerten und zeitlich gesteuerten sowie örtlich wohl definierten Anlieferung von Farbstoffen, kosmetischen Wirk-, Hilfs- oder Zusatzstoffen, pharmazeutisch relevanten Substanzen, Proteinen, Peptiden, Enzymen, pflanzlichen Wirkstoffen, Nährmittel oder Nährmittelzusatzstoffen, Futtermittel- oder Futtermittelzusatzstoffen, Duftstoffen und Geschmackstoffen. 45
18. Verwendung des monolithischen keramischen Materials gemäß mindestens eines der Ansprüche 1 bis 5 oder des monolithischen keramischen Materials, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens eines der Ansprüche 6 bis 15 als biologisch abbaubares oder biologisch resorbierbares oder als biologisch integrierbares keramisches Material in der Medizin-Technik, insbesondere zur Knochenverstärkung, zur Bindegewebe-Unterstützung und zur Wundheilung. 50

Hierzu 10 Seite(n) Zeichnungen

55

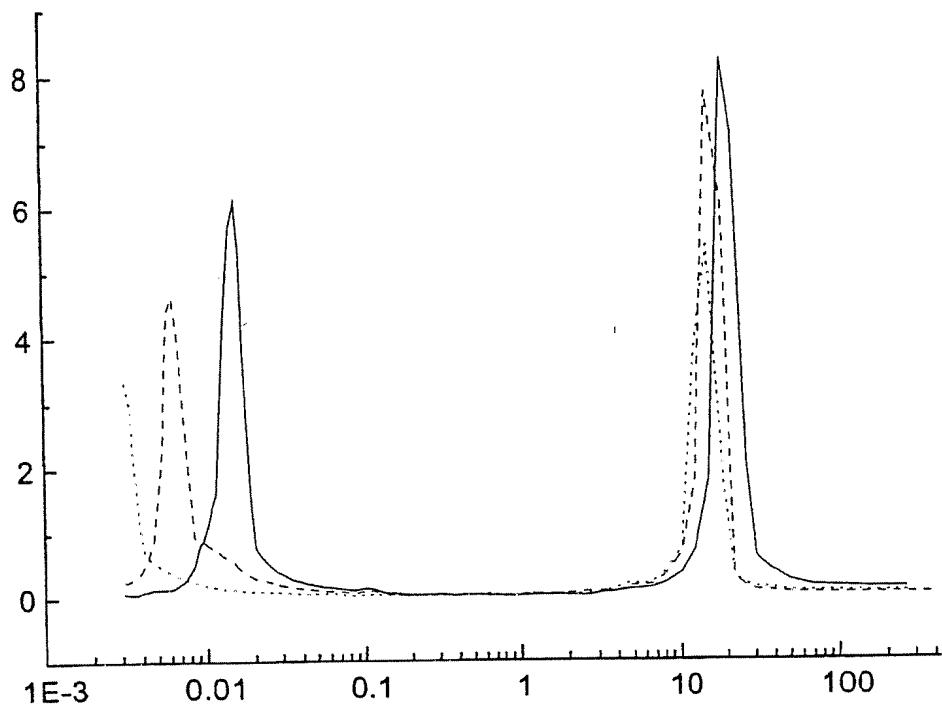
60

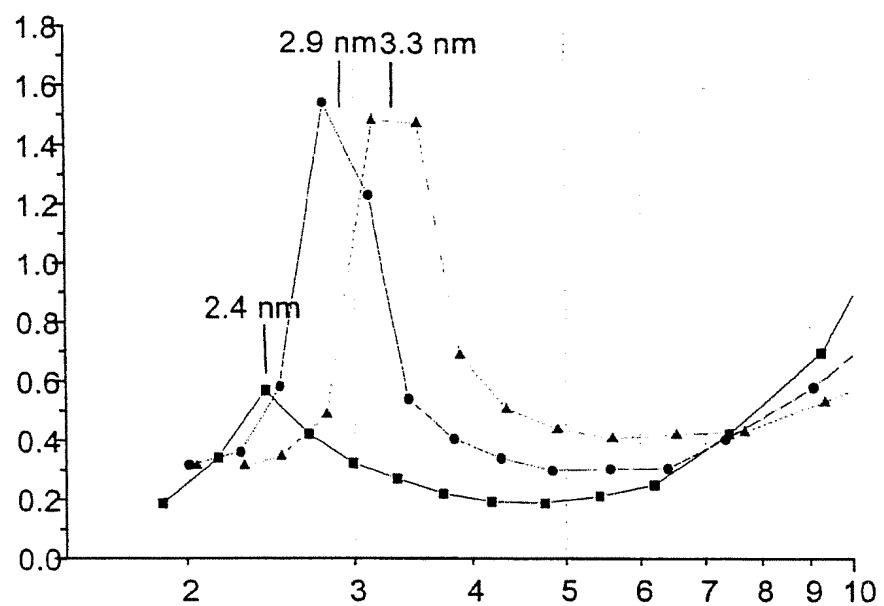
65

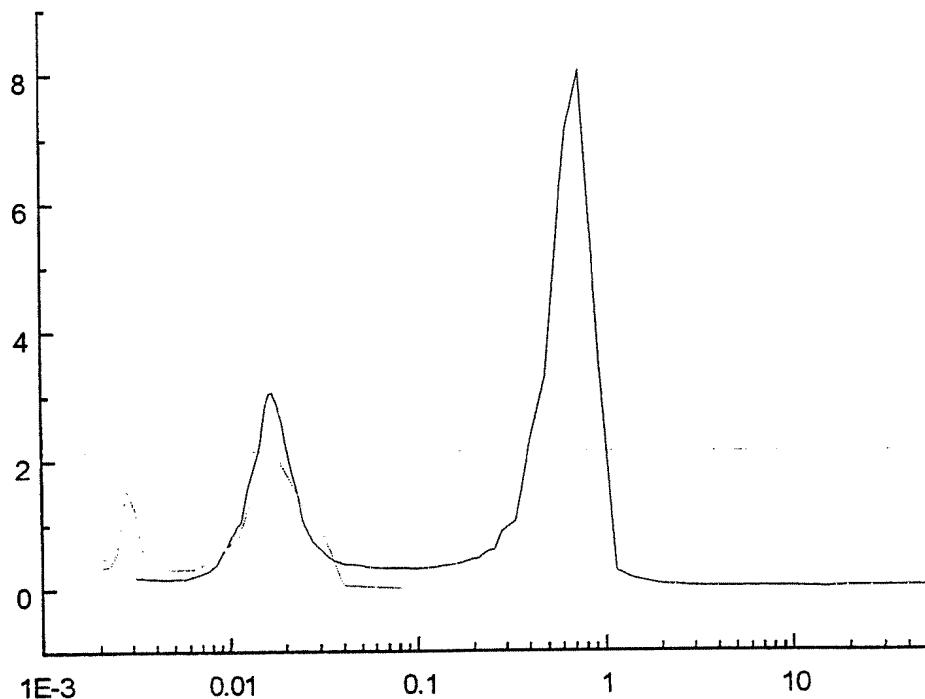
- Leerseite -

Figur 1

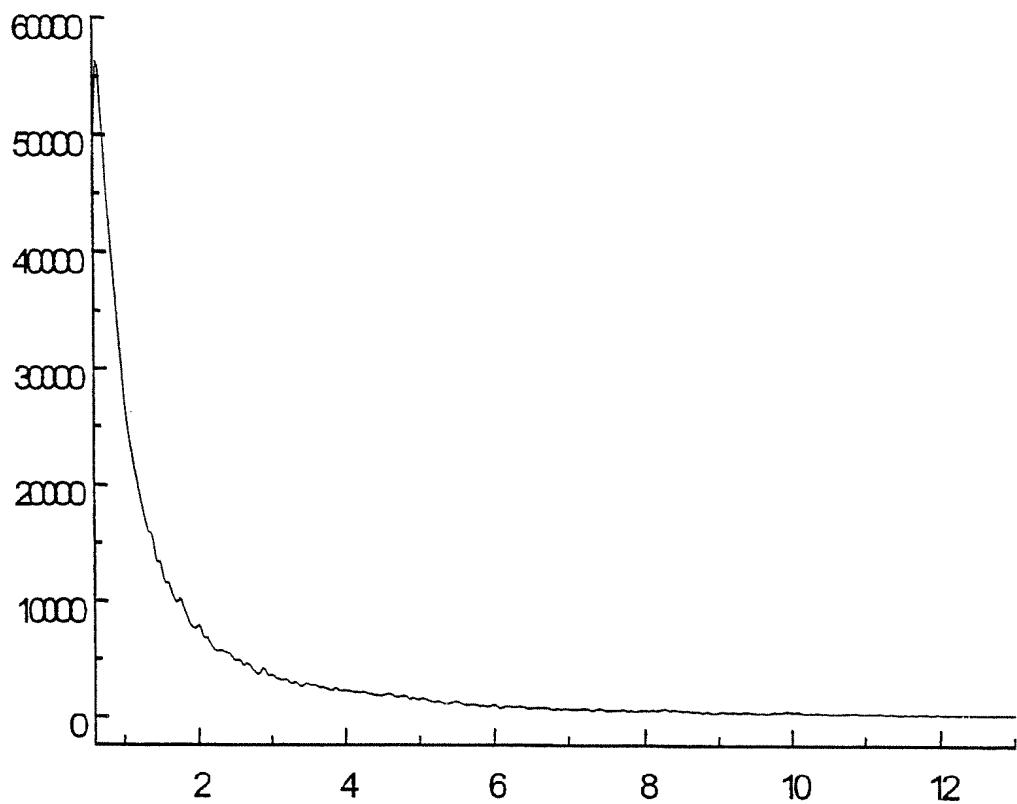


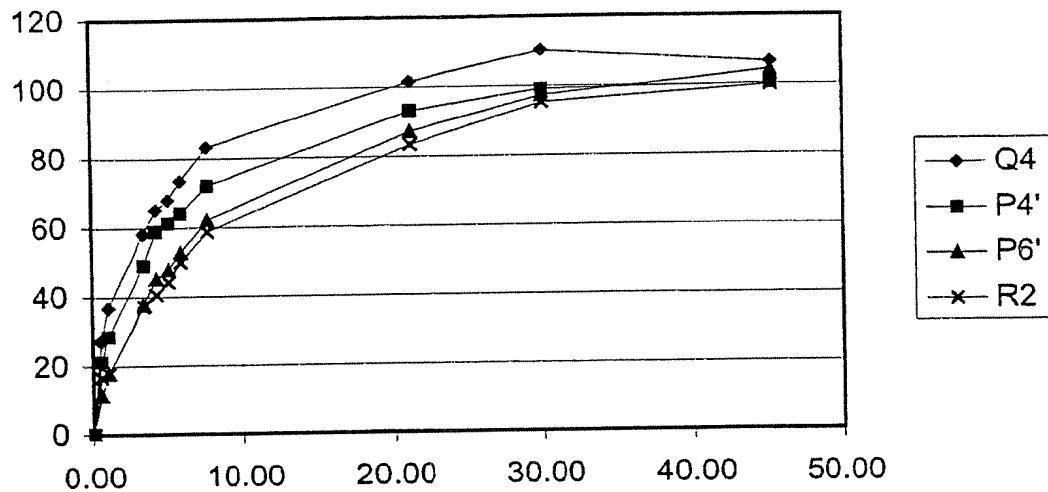
Figur 2

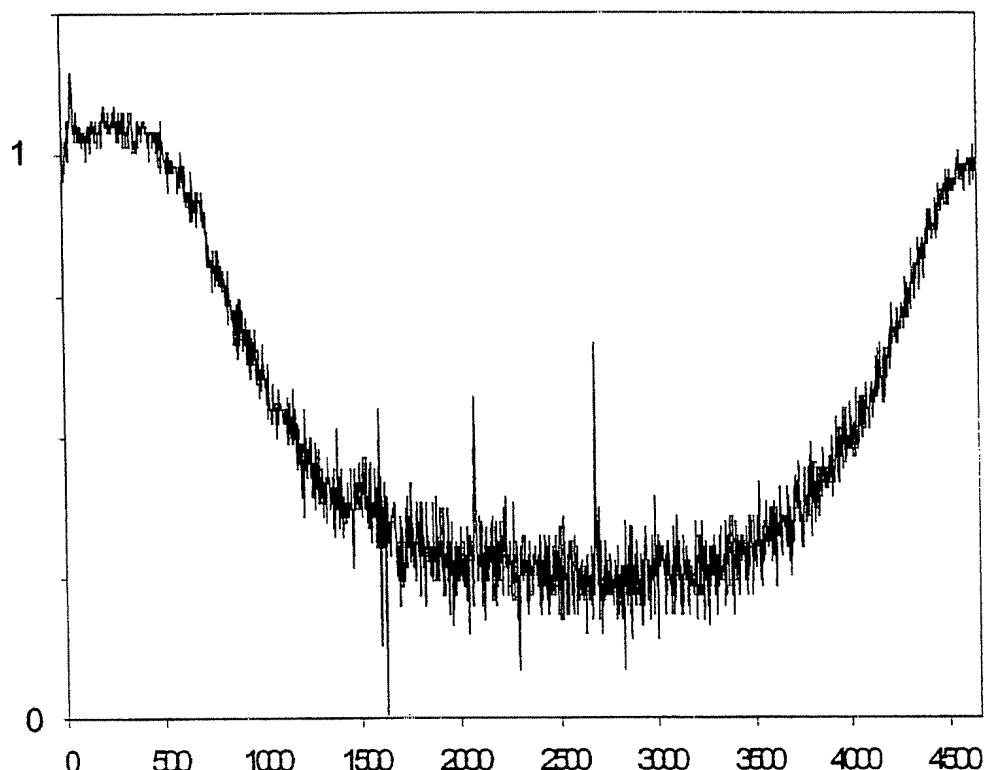
Figur 3

Figur 4

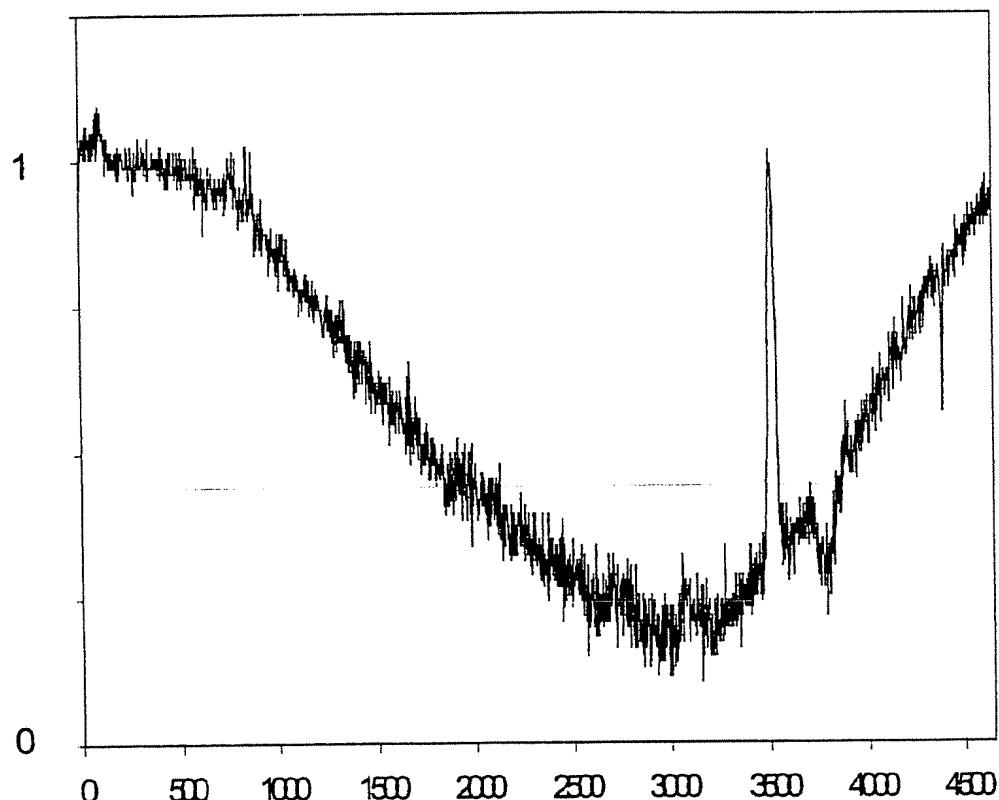
Figur 5



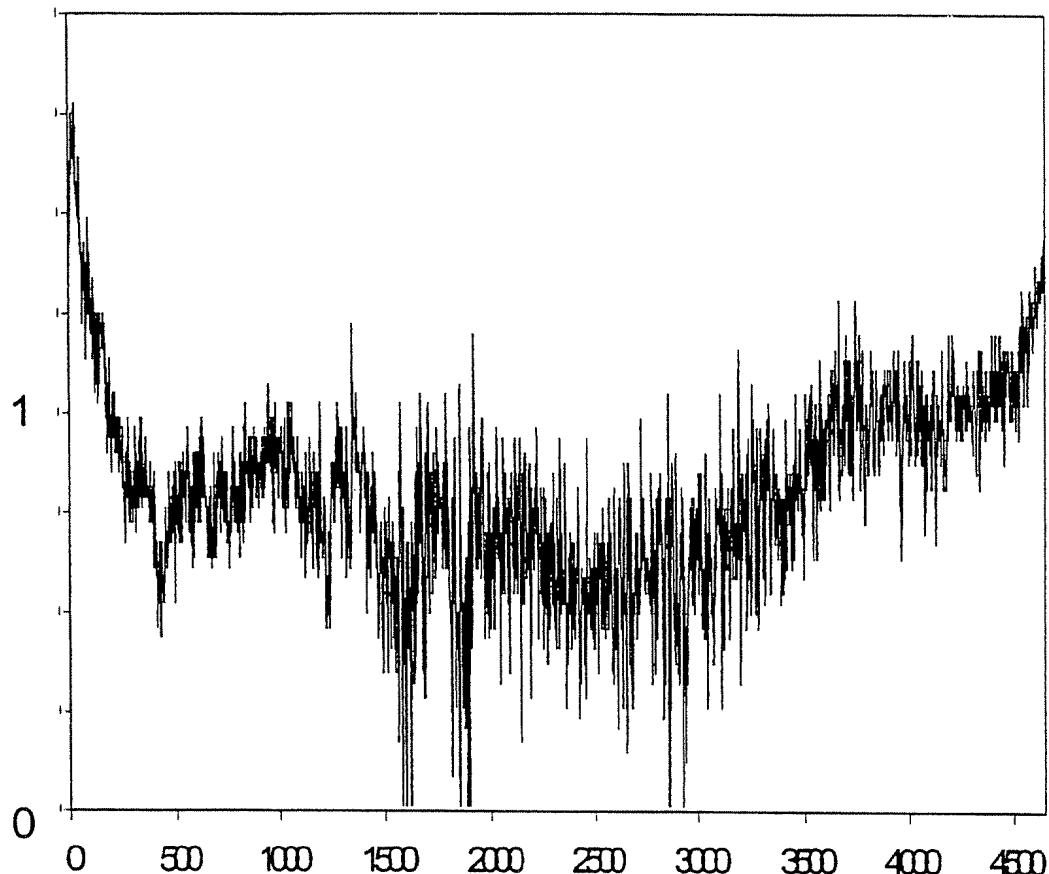
Figur 6

Figur 7

Figur 8



Figur 9



Figur 10